

学校编码：10384

分类号_____密级_____

学 号：20520111151642

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

1, 1-二溴烯基化合物与三配位磷/磷反应合成 炔基膦酸酯和末端炔烃的研究

The Synthese of Alkynylphosphonates and Terminal Alkynes
from Alkenyl-dibromides with Trivalent Phosphorus
Compounds

王裕磊

指导教师姓名： 刘 艳 副教授

赵玉芬 教 授

专 业 名 称： 有 机 化 学

论文提交日期： 2014 年 月

论文答辩时间： 2014 年 月

学位授予日期： 2014 年 月

答辩委员会主席：_____

评 阅 人：_____

2014 年 5 月



**The Synthese of Alkynylphosphonates and Terminal Alkynyl
from Alkenyl-dibromides with Trivalent Phosphorus
Compounds**

Dissertation Submitted to Xiamen University
in partial fulfillment of the requirement

for the degree of

Master of Natural Science

By

Yulei Wang

(Organic Chemistry)

Dissertation Supervisor: Associate Prof. Yan Liu

Prof. Yu-Fen Zhao

Department of Chemistry, Xiamen University

May, 2014

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

2014年5月 日

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版,有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅,有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索,有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

1、保密 ()，在 年解密后适用本授权书。

(请在以上相应括号内打“√”)

导师签名: _____ 日期: _____ 年 月 日

摘要

炔基膦酸酯和炔基氧化膦是重要的有机合成中间体,可方便的通过共轭加成、环加成、水解、还原和异构化等反应制备各种各样多功能化的含磷化合物。同时,炔基膦酸酯和炔基氧化膦在阻燃材料和生物医药中也有潜在的应用价值。关于这两类化合物的研究一直持久不衰,新的合成方法和应用领域仍在不断被开发出来。炔基格氏试剂或锂试剂与氯代膦酸酯的传统合成方法存在很多不足,如需无水无氧,低温操作,同时对反应底物有太多限制。近年来发展的一系列过渡金属催化构建 $C_{sp}-P$ 键方法,大多只适用于合成炔基膦酸酯,而且有些反应体系复杂,底物合成复杂。

本文开发了一种简单高效地合成炔基膦酸酯和炔基氧化膦的新方法。以简单易得的 1,1-二溴烯基化合物与三配位亚膦酸酯反应,碳酸铯为碱,甲苯作溶剂,合成了一系列芳香炔基膦酸酯和炔基氧化膦类化合物。该方法操作简单,不需过渡金属催化,底物适用性较好,收率高。反应机理可能为二溴烯烃经历碱性条件下的 HBr 消除后,再与磷试剂发生类 Michaelis-Arbuzov 反应得到产物。

末端炔烃是一类重要的精细化工原料,广泛应用于医药、农药、光电材料等领域。用 PPh_3 取代三配位亚膦酸酯进行上述实验,通过对反应条件的优化,发展了一种 $NaOH$ 为碱,乙醇为溶剂,室温或浴温条件下合成末端炔烃的方法。该方法操作简单,不需除水除氧,底物适用性广,对苯环上含卤代基、硝基、氨基、氰基、羧基等官能团和杂环及脂肪族底物都适合,获得令人满意的结果。此外,该反应还可以直接以醛为原料,“一锅法”合成相应端炔,不需分离出中间体 1,1-二溴烯烃。

本文通过 Lewis 酸 $Cu(OTf)_2$ 催化二苯甲醇类化合物或苯基烯丙基甲醇与亚膦酸酯或二苯基膦氧脱水反应,以较好的产率得到了一系列(多芳基甲基)膦类化合物。二苯甲基亚磷酸二烷基酯类化合物可与醛或酮类化合物通过 HWE (Horner-Wadsworth -Emmons) 反应制备多芳基取代烯基化合物。三苯甲基亚磷酸二烷基酯类化合物被发现有抑制肿瘤细胞代谢作用。烯丙基二苯基氧化膦类化合物由于含有反应性较高的双键,可用于制备新型膦配体。

关键词: 1,1-二溴烯烃; 炔基膦酸酯; 炔基氧化膦; 端炔; 二苯甲基亚膦酸酯; 烯丙基二苯基氧化膦

Abstract

Alkynyl phosphonates and alkynyl phosphine oxides are important organic synthesis intermediates, which are widely available for the preparation of structurally sophisticated phosphorus-containing compounds, and some of them are also biologically active or useful in flame retardant materials. But the known highly efficient preparation methods of alkynyl-phosphorus compounds are still rather limited. Apart from their traditional preparation from readily hydrolyzable $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ and Li or Mg acetylides, suffering from a lack of functionality tolerance, considerable transition metal catalyzed demands for the synthesis of alkynylphosphonates or alkynylphosphine oxides have been developed recently. Despite their efficiency, some of them suffer from poor substrate scopes or complex reaction system, developing more simple and efficient methods is still of great need.

In this paper we described a simple and highly efficient approach to prepare a series of valuable alkynyl-phosphonates and -phosphine oxides starting from readily available 1,1-dibromo-1-alkenes. Importantly, this reaction is performed without the need of a transition-metal-catalyst and various valuable products can be conveniently obtained in a one-pot process. The remarkable functional group tolerance, operational simplicity of the procedure and good to excellent yields mean that this reaction will find broad applications in various fields. The reaction pathway may first proceeds the HBr elimination reaction, and then involves Michaelis-Arbuzov type reaction.

Terminal alkynes are extremely valuable molecules playing great role in pharmaceutical, agrochemical, and functional materials. We disclose a new methodology of PPh_3 reduction of 1,1-dibromo-1-alkenes to terminal alkynes under alkaline conditions. A variety of functionalities, such as phenyl, alkoxyl, nitro, cyano, chloro, and carboxyl groups, were all tolerated in this approach. Moreover, the reaction can also be conducted in one pot directly from the aldehyde compound without the isolation of the dibromide intermediates.

We also developed a straightforward and practical approach for the constructure of C_{sp^3} -P bond from alcohols and *H*-phosphonates under the catalysis of lewis acid $Cu(OTf)_2$. A series of benzhydrylphosphonates, tritylphosphonates and (1,3-diphenylallyl)diphenylphosphines oxide were synthesized in the forth part of this paper.

Keywords: Alkynyl phosphonate; Alkynyl phosphine oxide; 1,1-Dibromo-1-alkene; Terminal alkyne; P-C bond construction; $Cu(OTf)_2$

Abbreviations

符号	英文含义	中文含义
Ar	Aryl	芳基
Ac	acetyl	乙酰基
Cat	Catalyst	催化剂
DBU	1, 8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	1, 8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCE	1, 2-dichloroethane	1, 2 二氯乙烷
DME	1, 2-dimethoxyethane	乙二醇二甲醚
DMF	N, N-dimethyl formamide	N, N-二甲基甲酰胺
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲基亚砷
DMEDA	N, N'-dimethylethylenediamine	N, N'-二甲基乙二胺
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry	电喷雾电离质谱
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁共振
Phen	1,10-phenanthroline monohydrate	1, 10-菲啰啉
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzylideneacetone)dipalladium	三(二亚苄基丙酮)二钯
r.t.	room temperature	室温
<i>t</i> -Bu	tert-butyl	叔丁基
TLC	thin layer chromatography	薄层色谱
THF	tetrahydrofuran	四氢呋喃

目录

摘要	I
Abstract.....	II
Abbreviations.....	IV
第一章 绪论	1
1.1 引言	1
1.2 炔基膦酸酯应用及合成方法	2
1.2.1 炔基膦酸酯的应用	2
1.2.2 炔基膦酸酯的合成方法.....	3
1.2.3 偕二溴烯烃在合成中的应用.....	6
1.2.4 磷氧双键形成推动的反应.....	11
1.3 端炔的应用及合成方法	13
1.3.1 端炔在有机合成的应用.....	13
1.3.2 端炔的合成方法	16
1.4 多芳基甲基膦酸酯的合成	18
1.4.1 Lewis 酸催化下醇与亲核试剂的脱水反应.....	18
1.4.2 多芳基甲基膦酸酯的合成方法.....	19
1.5 硕士论文的主要内容	21
参考文献	22
第二章 1,1-二溴烯基化合物与三配位磷/膦反应合成炔基膦酸酯的研究	28
2.1 仪器和试剂	28
2.1.1 仪器	28
2.1.2 试剂	28
2.2 实验结果和讨论	29
2.2.1 课题思路与反应体系初选.....	29
2.2.2 反应条件优化	29
2.2.3 反应普适性研究	31
2.2.4 反应机理研究	35

2.3 实验部分	36
2.3.1 原料制备	36
2.3.2 炔基膦酸酯和炔基氧化膦的制备及实验数据	36
2.4 本章小结	45
参考文献	45
第三章 三苯基膦还原 1,1-二溴烯基化合物合成末端炔烃的研究	47
3.1 仪器和试剂	47
3.1.1 仪器	47
3.1.2 试剂	47
3.2 实验结果和讨论	48
3.2.1 课题思路与反应体系初选	48
3.2.1 反应条件优化	48
3.2.2 反应普适性考察	52
3.2.3 醛“一锅法”合成端炔研究	54
3.2.4 机理研究	54
3.3 实验部分	55
末端炔烃的制备及实验数据	55
3.4 本章小结	59
参考文献	60
第四章 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化醇与膦/膦氢试剂的脱水缩合反应	61
4.1 仪器和试剂	61
4.1.1 仪器	61
4.1.2 试剂	61
4.2 实验结果和讨论	62
4.2.1 课题思路与反应体系初选	62
4.2.2 反应条件优化	63
4.2.3 普适性研究	64
4.3 实验部分	67
4.3.1 原料制备	67
4.3.2 多芳基甲基膦酸酯的合成	68

4.4 本章小结	77
参考文献	78
第五章 全文总结	79
附录	81
硕士期间发表的论文	127
致谢	128

厦门大学博硕士论文摘要库

Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	II
Abbreviations	IV
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Introduction	1
1.2 Application and synthetic methodology of alkynyl phosphonates	2
1.2.1 Application of alkynyl phosphonates	2
1.2.2 Synthetic methodology of alkynyl phosphonates	3
1.2.3 Application of gem-dibromoalkenes	6
1.2.4 Reaction driven by the formation of the P=O bond	11
1.3 Application and synthetic methodology of terminal alkynes	13
1.3.1 Application of terminal alkynes	13
1.3.2 Synthetic methodology of terminal alkynes	16
1.4 Synthetic methodology of benzhydrylphosphonates	18
1.4.1 The reactions of alcohols and H- nucleophiles catalyzed by Lewis acid	18
1.4.2 Synthetic methodology of benzhydrylphosphonates	19
1.5 The contents of this dissertation	21
References	22
Chapter 2 The reactions of gem-dibromoalkenes and three coordinate phosphite esters	28
2.1 Instruments and Reagents	28
2.1.1 Instrumnets	28
2.1.2 Reagents	28
2.2 Results and discussion	29
2.2.1 Primaries of reactions system	29
2.2.2 Optimization of reaction condition	29
2.2.3 Applicability of the reaction	31

2.2.4 Reaction mechanism	35
2.3 Experiment details	36
2.3.1 Preparation of reagents	36
2.3.2 Synthesis and statistics of alkynyl phosphonates	36
2.4 Summary	45
References	45
Chapter 3 Reduction of gem-dibromoalkenes to terminal alkynes by PPh₃	47
3.1 Instruments and Reagents	47
3.1.1 Instrumnets	47
3.1.2 Reagents	47
3.2 Results and discussion	48
3.2.1 Primaries of reactions system	48
3.2.1 Optimization of reaction condition	48
3.2.2 Applicability of the reaction	52
3.2.3 “One-pot” synthesis of terminal alkynes from aldehyde	54
3.2.4 Reaction mechanism	54
3.3 Experiment details	55
Synthesis and statistics of terminal alkynes	55
3.4 Summary	59
References	60
Chapter 4 Copper-catalyzed P-C bond construction from alcohols and P-H reagents	61
4.1 Instruments and Reagents	61
4.1.1 Instrumnets	61
4.1.2 Reagents	61
4.2 Results and discussion	62
4.2.1 Primaries of reactions system	62
4.2.2 Optimization of reaction condition	63
4.2.3 Applicability of the reaction	64
4.3 Experiment details	67

4.3.1 Preparation of reagents	67
4.3.2 Synthesis and statistics of phosphonates.....	68
4.4 Summary	77
References	78
Chapter 5 Conclusions	79
Appendix	81
Publications	127
Acknowledgement	128

第一章 绪论

1.1 引言

有机磷化合物在有机合成、材料、生物化学和药物化学中应用广泛。其中，炔基膦酸酯和炔基氧化膦作为重要的有机合成中间体，可方便的通过共轭加成、环加成、水解、还原和异构化等反应制备各种各样多功能化的含磷化合物^[1]。同时，炔基膦酸酯和炔基氧化膦在阻燃材料和生物医药中也有潜在的应用价值^[2]。关于这两类化合物的研究一直持久不衰，新的合成方法和应用领域仍在不断被开发出来。炔基格氏试剂或锂试剂与氯代膦酸酯 $((\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl})$ 的传统合成方法存在很多不足，如需无水无氧，低温操作，同时对反应底物有太多限制。近年来发展的一系列过渡金属催化构建 $\text{C}(\text{sp})-\text{P}$ 键方法，效率较高同时底物适用性也较广，但大多只适用于合成炔基膦酸酯，而且有些反应体系复杂。因此，发展新的炔基膦酸酯和炔基氧化膦合成方法仍很有必要。

端炔是一种重要的精细化工原料，广泛应用于医药、农药、材料等领域，如可方便的通过 Sonogashira 反应、炔炔复分解反应或其它金属催化偶联反应构建内炔，通过金属氢化反应、碳化反应合成烯基金属试剂用于各种偶联反应，也可通过 Click 反应合成各种有重要生理活性的三氮唑类化合物。常用的合成末端炔烃的方法有 Corey-Fuchs 反应、Ohira 和 Bestmann 等对 Seyferth-Gilbert Homologation 的改良反应、过渡金属催化乙炔衍生物与卤代烃交叉偶联反应和 1,2-二溴烯烃的还原消除反应等。

含 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{P}$ 键特别是苄基碳-磷键的小分子是一类重要的有机磷化合物，如二苯甲基亚磷酸二烷基酯类化合物可与醛或酮通过 HWE (Horner-Wadsworth-Emmons) 反应制备多芳基取代烯基化合物。三苯甲基亚磷酸二烷基酯类化合物被发现具有抑制肿瘤细胞代谢作用。烯丙基二苯基氧化膦类化合物由于含有反应性较高的双键，可用于制备新型膦配体。但是相较于 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{P}$ 键构建方法的多样性，关于这类化合物的合成方法报道却较少，且主要以苄基卤素为原料，副产物对环境有较大污染性。

1.2 炔基膦酸酯应用及合成方法

1.2.1 炔基膦酸酯的应用

炔基膦酸酯和炔基氧化膦作为重要的有机合成中间体,可方便的通过共轭加成、环加成、水解、还原和异构化等反应制备各种各样多功能化的含磷化合物。同时,炔基膦酸酯和炔基氧化膦在阻燃材料和生物医药中也有潜在的应用价值。2010 年,本实验室高玉兴同学在其博士毕业论文里对炔基膦酸酯在合成中的应用已经作了较为全面的综述^[3]。本文在此简单介绍最近几年炔基膦酸酯应用的研究进展。

2010 年,Swamy 等发展了钯催化的炔基膦酸酯与碘苯、苯硼酸的三组分反应。反应以较高的产率得到了四取代烯基膦酸酯,碘苯和苯硼酸对三键为顺式加成^[4]。反应中发生的副反应为碘苯和苯硼酸的交叉偶联及苯硼酸的自身偶联反应。

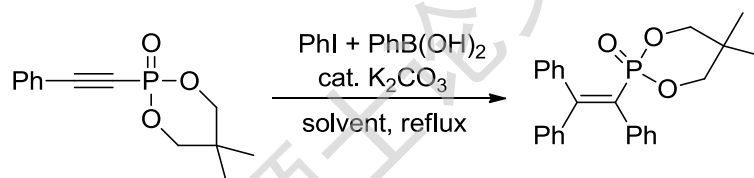


图 1.1 炔基膦酸酯与碘苯、苯硼酸的三组分反应

2011 年,Tam 等首次报道了涉及炔基膦酸酯的[2+2+2]环加成反应^[5]。在 NMP 溶液中,160 °C 下,手性二茂铁配位的钌催化可以高效的催化降冰片二烯与炔基膦酸酯的 Homo-Diels-Alder (HDA) 反应。在同样条件下,炔基试剂改用炔基羧酸酯或二苯基乙炔时,则只能得到[2+2]环加成产物。

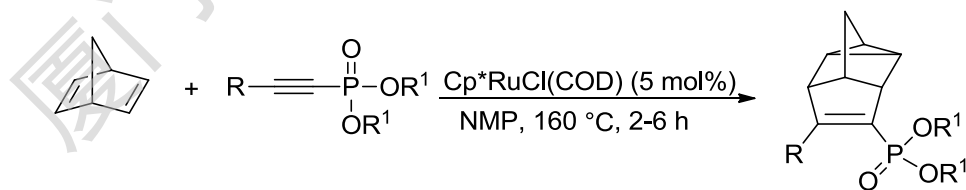


图 1.2 涉及炔基膦酸酯的[2+2+2]环加成反应

2011 年,Orita 等发现炔基二苯基氧化膦可以作为端炔前体在强碱性条件下水解释放出端炔,这里二苯基氧化膦基团相当于保护基^[6]。他们将此反应应用于多炔基试剂中,通过分步 Sonogashira 偶联反应合成出结构复杂的炔基化合物。2013 年,他们进一步拓展了该反应的应用,通过将其与 Migita-Kosugi-Stille 反应 Hay 和 Eglinton 偶联等端炔参与的反应串联起来合成出各种不对称的多炔基化

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库